

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 220

INTOXICATION EXPÉRIMENTALE

PAR

LE FLUOSILICATE CHEZ LE CHIEN

ET

RECHERCHE DU FLUOR DANS LES ORGANES

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

MENTION « PHARMACIE »

présentée et soutenue publiquement le Lundi 11 Juillet 1932

PAR

Henriette DIDIER, née PINÈDRE

Née à BORDEAUX (Gironde), le 22 avril 1906.

Examineurs de la Thèse

MM. CHELLE, professeur	Président.
LABAT, professeur	Juges.
GOLSE, professeur	
VITTE, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1932



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 220

INTOXICATION EXPÉRIMENTALE

PAR

LE FLUOSILICATE CHEZ LE CHIEN

ET

RECHERCHE DU FLUOR DANS LES ORGANES

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

MENTION « PHARMACIE »

présentée et soutenue publiquement le Lundi 11 Juillet 1932

PAR

Henriette DIDIER, née PINÈDRE

Née à BORDEAUX (Gironde), le 22 avril 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CHELLE, professeur.....	{	Président.
		LABAT, professeur.....		Juges.
		GOLSE, professeur.....		
		VITTE, agrégé.....		

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE,
BARTHE, DENIGÈS, AUCHÉ.

PROFESSEURS



	MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.
id.....	CASSAET.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.
id.....	BÉGOUIN.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.
Anatomie.....	VILLEMEN.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.
Physiologie.....	PACHON.
Hygiène.....	LEURET.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.
Chimie.....	CHELLE.
Botanique et matière médicale.....	BEÛLE.
Pharmacie.....	DUPOUY.

	MM.
Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
Médecine expérimentale.....	DUPÉRIÉ.
Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
Clinique chirurg. infantile et orthopédie.	ROCHER.
Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Physique médicale et pharmaceutique...	SIGALAS.
Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	SELLIER.
Clinique dentaire.....	CAVALLÉ.

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie.....	DUBECQ.
id.....	DUFOUR.
Physiologie.....	FABRE.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.
Médecine générale.....	CREYX.
id.....	AUBERTIN.
id.....	DAMADE.
id.....	PIÉCHAUD.
id.....	DELMAS-MARSALET.
Maladies mentales.....	PERRENS.

	MM.
Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.....	JEANNENEY.
id.....	CHARRIER.
id.....	LOUBAT.
Obstétrique.....	PERY.
id.....	RIVIÈRE.
Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.
Physiologie.....	FABRE.
Accouchements.....	RIVIÈRE.

	MM.
Puériculture.....	FAUGÈRE.
Démonstrations et préparations pharmac.	GOLSE.
Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.

Ophtalmologie.....	MM.	{ CABANNES (en congé).
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.		{ BEAUVIEUX (chargé).
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....		N.
id.....		GOURDON.
Clinique dentaire.....		DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FAMILLE

DIDIER.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTE

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHELLE

*Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Avec mes sincères remerciements et
l'expression de mon affectueuse reconnaissance.

INTOXICATION EXPÉRIMENTALE

PAR

LE FLUOSILICATE CHEZ LE CHIEN

ET

RECHERCHE DU FLUOR DANS LES ORGANES

INTRODUCTION

Il y a un an environ, le Professeur Labat [6] écrivait un article fort intéressant sur un cas d'empoisonnement par le fluosilicate de sodium; et, après avoir, dans ses conclusions, marqué la carence de notre documentation sur la toxicité absolue et relative des fluorures et des fluosilicates et sur leur localisation dans les différents organes, il annonçait que ce problème si intéressant était à l'étude au laboratoire du Professeur Chelle.

Nous sommes celui à qui a été confié le soin d'apporter une contribution à ce chapitre important de la toxicologie, mais nous avons conscience que, malgré tout notre travail, nous ne pouvons émettre de conclusions fermes, et le problème reste à résoudre.

CHAPITRE PREMIER

Les traités classiques sur les poisons n'ont accordé, pendant longtemps, au fluor qu'une place minime, et encore ne mentionnaient-ils, en dehors du fluor lui-même, que l'acide fluorhydrique et les fluorures.

Cependant, le traité de Dragendorff, dans sa 3^e édition française de 1886, accordait une grande toxicité au fluorure de silicium et à l'acide fluosilicique, et c'est vraisemblablement à la suite de cette observation que furent plus particulièrement étudiées en Allemagne les propriétés des divers sels de l'acide fluosilicique.

Les recherches entreprises sur ce sujet amenèrent à démontrer :

1^o le pouvoir germicide de ces sels expliquant, par suite, leurs propriétés antiseptiques;

2^o leur grand pouvoir insecticide s'étendant même aux petits mammifères (rats et souris). L'étude de la toxicité des différents fluosilicates de potassium, sodium et ammonium montra que celle-ci croît du premier au dernier, c'est-à-dire comme leur solubilité dans l'eau.

Par la suite, ces travaux reçurent une application pratique et c'est ainsi que des mélanges de farine contenant une forte proportion de fluosilicate furent livrés dans le commerce, particulièrement dans les campagnes, en vue de la destruction des souris et des rats.

La libre vente de ces produits éminemment toxiques, d'autre part leur saveur faible et leur aspect tout à fait anodin; la présentation elle-même de ces produits, qui n'incite à

aucune défiance, devait fatalement avoir des résultats fâcheux.

En fait, dans ces dix dernières années, ce chapitre presque vierge de la toxicologie s'est enrichi du récit de quelques cas d'intoxications, résultats, soit d'erreur, soit de tentatives criminelles ou, au moins, malveillantes.

Le premier, Lüning [1], en 1922, relatait le cas d'un ouvrier auquel on avait servi une tasse de café qu'une main mal intentionnée avait sucré avec du poison pour rats; il fut mis en garde par la saveur particulière de cette mixture.

Sommelet [2], en 1923, a décrit longuement le premier cas d'intoxication dont on ait eu connaissance en France; il s'agissait d'un restaurateur dont la femme avait, par erreur, confectionné un potage avec une farine fluorée destinée à la destruction des rongeurs; deux clients absorbèrent de cette soupe : Un, légèrement, et put être sauvé; l'autre, abondamment, malgré sa saveur un peu anormale, et il succomba après une agonie rapide.

Nous avons déjà indiqué que le Professeur Labat avait dû récemment intervenir en qualité d'expert toxicologue dans une affaire presque similaire. Il s'agissait d'une famille dont plusieurs membres, ainsi que des amis, furent intoxiqués à la suite de l'ingestion d'un clafouti, sorte de flan contenant des fruits, en l'espèce des pêches desséchées.

A la suite du repas, auquel ce dessert avait mis fin, il y eut 5 intoxiqués, dont 3 mortellement.

Les viscères, prélevés, furent envoyés au laboratoire avec le gâteau incriminé. Le poison, en l'espèce le fluosilicate, fut retrouvé très abondamment dans le gâteau, et sa recherche dans les viscères permit de l'identifier chez 2 des victimes.

On voit donc que, à l'égard des barbituriques, ces composés du fluor, dont la vente n'est soumise à aucune entrave, font désormais partie du nombre des poisons dont la recherche s'imposera dans toute expertise toxicologique.

Il incombait donc aux expérimentateurs de s'efforcer :

1° de déterminer le degré de toxicité des fluorures et des fluosilicates, composés du fluor les plus utilisés, soit comme

antiseptiques, soit comme insecticides et susceptibles, par conséquent, de causer des empoisonnements fréquents;

2° de donner à l'expert un moyen pratique et sûr de retrouver, et, si possible, de doser, le fluor dans les viscères après avoir déterminé l'organe ou les organes où il se localise électivement.

Il va sans dire que l'expérimentation humaine est à peu près impossible et que les données ne peuvent être que le fruit de l'expérience; encore est-il que ces données sont souvent assez vagues, car nul n'ignore quelles difficultés on éprouve à réunir des renseignements précis sur les circonstances d'un empoisonnement.

Il reste donc l'expérimentation animale; nous avons immédiatement pensé au chien, car il semble qu'il soit, parmi les animaux de laboratoire, celui dont la résistance aux toxiques se rapproche le plus de celle de l'homme. Nous verrons par la suite que l'expérience que nous avons acquise a modifié notre avis et nous avons conscience d'avoir peut-être perdu beaucoup de temps à vouloir poursuivre nos essais sur la gent canine; il était cependant indispensable de l'avoir fait pour marquer, une fois de plus, les lacunes de l'expérimentation animale.

Douleurs stomacales, vomissements plus ou moins abondants et diarrhée, tels sont les principaux signes de début de l'intoxication fluorée; en cela, d'ailleurs, rien de particulier; grand nombre de poisons, ingérés surtout à dose élevée, provoquent des réflexes de la muqueuse stomacale aboutissant au rejet plus ou moins tardif d'une partie du poison avec les résidus alimentaires.

Dans le cas des dérivés fluorés, cependant, cette action irritante du poison sur la muqueuse de l'estomac est très marquée et l'autopsie des victimes permet de constater sur la muqueuse la présence de taches ecchymotiques rouge foncé.

Toutefois, chez l'homme, cette irritation du tube digestif ne semble pas habituellement suffisante pour provoquer un

réflexe tel de l'estomac qu'il aboutisse à un rejet rapide et en masse du poison avec les aliments ingérés et les phénomènes toxiques se manifestent.

Il n'en est pas de même du chien, dont la muqueuse stomacale réagit violemment au contact du toxique pris même à petites doses; de telle sorte que, d'une manière générale, ce dernier est rejeté presque immédiatement, et la quantité absorbée par l'organisme est trop faible pour tuer l'animal, alors même que l'on répète l'intoxication plusieurs jours de rang.

D'ailleurs, le chien, qui, sans doute, souffre vivement de son tube digestif, établit promptement une relation de cause à effet et, au bout de quelques jours, il se refuse absolument à absorber les aliments empoisonnés, si appétissants qu'ils soient.

Nous avons ainsi, durant plusieurs mois, tenté d'empoisonner une dizaine de chiens en leur faisant avaler des boulettes de viande hachée dans lesquelles on enfermait le produit fluoré, soit du fluorure de sodium à des doses variant de 5 à 10 grammes, soit du fluosilicate de sodium aux doses de 4 à 7 grammes.

A chaque tentative, même résultat : Le chien avalait très bien la première fois. Au bout d'une heure environ, il rendait à peu près intégralement les aliments; il manifestait un peu d'abattement, avait un peu de diarrhée et, le lendemain, gambadait, frais et dispos; il se prêtait moins bien le deuxième jour au repas fatal qui déterminait les mêmes effets et, à partir de ce moment, son estomac, sans doute un peu douloureux, son flair le rendant prudent, il se refusait presque complètement à goûter aux aliments suspects.

Nous n'avons pas pu davantage réaliser une intoxication chronique par des petites doses quotidiennes. Même dégoût des aliments au bout de quelques jours. Les chiens flairaient les aliments, triaient adroitement quelques bouchées ne contenant pas le poison, et ils ne présentaient aucun symptôme d'intoxication, même après plusieurs semaines.

Il était donc acquis, à la suite de ces expériences, qu'il

est impossible de réaliser sur l'animal une forme d'intoxication absolument superposable à l'empoisonnement humain consécutif à l'ingestion d'aliments fluorés.

Notre but, cependant, étant de nous rapprocher le plus possible d'un empoisonnement normal, nous n'avons pas envisagé les injections sous-cutanées ou intramusculaires de solutions de fluorures ou de fluosilicates. Nous avons préparé ces solutions et, après avoir immobilisé les chiens en les fixant solidement sur une table d'expérimentation, nous leur avons fait avaler un caoutchouc comme pour un tubage d'estomac; puis, adaptant un entonnoir, nous avons versé d'un seul coup la totalité du liquide préparé pour chaque cas. Après quoi, chaque animal a mangé avec appétit.

Aucun des chiens traités ainsi par le fluorure de sodium n'est mort.

Trois chiens sur huit, soumis ainsi à l'ingestion du fluosilicate de sodium, ont succombé, malgré des vomissements; ils avaient de la diarrhée et présentaient, en outre, une paralysie du train postérieur.

On conçoit que, rencontrant de semblables difficultés pour reproduire sur le chien les symptômes de l'intoxication fluorée chez l'homme, la première partie de notre travail, qui était d'établir le degré de toxicité des fluorures et des fluosilicates en ingestion, était bien compromise.

Nous n'avons cependant pas ménagé nos efforts; nous avons mis en expérience une vingtaine de chiens; nous avons varié à l'infini la présentation et l'enrobage du toxique.

Incontestablement, le chien :

1° présente une susceptibilité stomacale qui le protège de l'intoxication, puisqu'il vomit rapidement et abondamment;

2° même dans le cas où il garde dans son tube digestif une dose apparemment suffisante de fluor pour le tuer, il s'en débarrasse par la voie fécale, car il a des diarrhées abondantes; et nous allons voir maintenant qu'effectivement il s'en fixe très peu dans les organes, comme nous l'ont prouvé nos recherches dans les différents viscères des trois seuls chiens qui ont succombé à l'intoxication fluorée.

CHAPITRE II

METHODES DE RECHERCHES DE PETITES QUANTITES DE FLUOR

A. — MÉTHODE DE GAUTIER ET CLAUSSMANN [3].

Par quelle méthode peut-on doser de petites quantités de fluor dans les organes ?

Il n'y en a guère de pratiques, en réalité. Ces auteurs jugeant insuffisants les procédés de la gravure sur verre, ont bien étudié et mis au point une méthode de dosage qui leur a permis de déterminer le fluor existant normalement dans les tissus, et d'en étudier la répartition dans l'organisme; mais, de leur aveu même, la technique en est délicate et l'appareillage coûteux.

A coup sûr, la méthode est parfaite entre les mains des auteurs qui l'ont mise eux-mêmes au point, après plusieurs années de patients et laborieux essais, puisqu'elle leur a permis de fixer définitivement cette question du fluor normal.

Mais est-elle utilisable pour l'expert qui doit avoir en main des méthodes simples et pratiques lui permettant d'orienter ses recherches dans tous les domaines de la toxicologie ?

Nous allons en juger et, pour cela, résumer rapidement la méthode.

1° *Destruction des tissus.* — Les auteurs la réalisent, par incinération des tissus préalablement desséchés et mélangés avec 2 p. 100 de chaux vive.

Nous avons, pour notre part, essayé cette méthode de destruction qui semble théoriquement la meilleure pour trans-

former en fluorure et fluosilicate alcalin tout le fluor présent.

Or, la dessiccation des tissus, quels qu'ils soient, est assez longue et le résidu compact obtenu ne se pulvérise pas facilement pour être mélangé à la chaux.

Enfin, chose plus grave, cette calcination en milieu alcalin aboutit fréquemment à la fusion du platine et les capsules, trouées et boursouflées, sont hors d'usage.

2° *Entraînement du fluor.* — Le produit de cette calcination, repris par un peu d'eau chlorhydrique, est neutralisé, étendu d'eau, et tout le fluor est insolubilisé et entraîné dans un précipité barytique par addition de sulfate de sodium et de chlorure de baryum. On évapore à sec, on lave à l'alcool et on fait sécher.

3° *Transformation de tout le fluor en fluorure et fluosilicate de potassium.* — Cette transformation nécessite, comme nous allons voir, l'emploi d'un petit appareil d'or et de platine qui doit être construit spécialement.

Il comporte un creuset d'or de 50 à 60 cm³ de capacité fermé hermétiquement par un couvercle convexe vers l'intérieur et surmonté d'un petit réfrigérant qui s'adapte parfaitement.

La poudre fluorée est placée au fond du creuset, dont la partie supérieure porte un petit panier de platine contenant un morceau de HOK caustique destiné à absorber les vapeurs d'acides fluorhydrique et fluosilicique qui se dégagent; celles-ci résultent de l'attaque de la poudre par quelques centimètres cubes d'acide sulfurique contenus dans une petite cupule mobile que l'on fait chavirer d'une secousse.

4° *Séparation de la silice, des chlorures et des nitrates.* — HOK, qui a capté le fluor, est dissous dans l'eau; on sépare la silice par ébullition avec du carbonate d'ammonium; on évapore à sec de nouveau; on reprend par l'eau et on filtre; le fluor est entraîné par un deuxième précipité barytique que l'on évapore et lave à plusieurs reprises à l'alcool.

5° *Passage du fluor à l'état de fluorure de plomb.* — L'opération s'effectue comme 3° dans un appareil identique

au précédent, avec cette différence qu'il est entièrement en platine.

Le panier est ici garni de cristal grossièrement pulvérisé et humecté d'eau.

Le fluor est capté à l'état de fluorure de plomb.

6° *Dosage du plomb*. — Ce dernier s'effectue après avoir lavé le cristal à l'alcool à plusieurs reprises pour enlever toutes traces de nitrate et de chlorure de plomb en dissolvant le fluorure de plomb dans une solution concentrée de chlorate de potassium.

On dose ensuite le plomb colorimétriquement à l'état de sulfure colloïdal.

On en déduit le fluor.

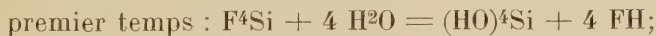
Ce résumé des opérations que nécessite la méthode suffit à marquer sa complexité et les multiples causes d'erreur qui l'entachent lorsqu'elle n'est pas exécutée par des manipulateurs rompus à cette technique spéciale par des dosages fréquents et ininterrompus.

B. — MÉTHODE D'OLIVIER [4].

Olivier a très ingénieusement transformé le procédé si infidèle de la gravure sur verre.

Il utilise la formation transitoire de FH gazeux qui résulte de la décomposition du fluorure de silicium [F^4Si] par l'eau avec formation, comme nous l'avons vu, de silice gélatineuse et d'acide fluosilicique.

En effet, cette réaction, qui n'est autre que celle que nous avons mise à profit précédemment, n'est pas brutale; elle s'effectue, en réalité, en deux temps :



et c'est sur l'action constante de cet FH et l'obtention d'anneaux dépolis qu'est basée la méthode de dosage.

L'auteur utilise un creuset de porcelaine de 15 à 20 cm³ bien

sec, dans lequel il met la blende ou le minerai pulvérisés, mélangés avec 0 g. 50 environ de sable de mer également sec. Il ajoute 3 cm³ d'acide sulfurique concentré et ferme le tout par une plaque de verre très propre portant en son milieu et sur la face interne une goutte d'eau.

FH gazeux résultant de l'attaque du minerai par SO_4H^2 concentré donne, avec le sable, du fluorure de silicium F^4Si qui se décompose au contact de la goutte d'eau en donnant :

— d'une part, un anneau de silice gélatineuse dont l'épaisseur est proportionnelle à la dose de fluor contenue dans le minerai;

— et, d'autre part, un anneau de verre dépoli dont l'importance est également en rapport avec la quantité de fluor.

Or, l'anneau de silice est instable et ne se prête pas à la préparation d'étalons de quelque durée.

Il n'en est pas de même de l'anneau dépoli qui, selon l'auteur, lui a permis de préparer des gammes se prêtant parfaitement au dosage ultérieur de petites quantités de fluor par son procédé.

Nous avons essayé le procédé d'Olivier sur des poudres fluorées constituées par un mélange de sulfate de baryum avec du fluorure ou du fluosilicate de potassium, en employant l'acide sulfurique noir, obtenu selon ses indications ⁽¹⁾ et des plaques de verre à vitre parfaitement propres.

Nous ne l'avons pas trouvé beaucoup plus fidèle que le procédé de la gravure directe et, en outre, d'une application difficile et souvent impossible lorsqu'il s'agit de résidus de destruction d'organes.

En effet, ce résidu est souvent d'un volume un peu important; il mousse quelquefois assez abondamment par l'acide

(1) Acide sulfurique concentré ($D = 1,833$). On concentre à feu nu, dans une capsule de porcelaine, de l'acide sulfurique concentré ordinaire, jusqu'à ce qu'il soit réduit aux deux tiers environ de son volume.

On noircit l'acide ainsi concentré en lui incorporant un petit filtre; de cette manière, les anneaux se détachent mieux sur un fond sombre.

sulfurique; le mélange, ainsi boursoufflé, monte dans le creuset et vient souvent au voisinage de la goutte qu'il déshydrate rapidement, malgré l'adjonction d'un petit réfrigérant qui refroidit la plaque de verre.

La conclusion de nos essais est donc celle-ci :

Le procédé Olivier peut être intéressant entre les mains d'un manipulateur exercé pour le dosage du fluor dans les minerais, à la condition de se soumettre aux conditions essentielles indiquées par l'auteur.

1° Déshydratation complète de l'acide sulfurique.

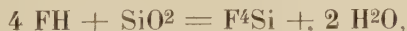
2° Surface du verre rigoureusement propre.

3° Emploi d'un verre identique, c'est-à-dire découpé dans la même plaque, pour la préparation des étalons d'une part, et le dosage du fluor dans les échantillons de minerai, d'autre part.

Cette technique ne peut être étendue aux recherches toxicologiques à cause des résidus de calcination souvent assez volumineux que laisse la destruction des viscères et surtout parce que l'addition de l'acide concentré donne fréquemment lieu à des dégagements tumultueux de CO^2 qui soulèvent la masse et modifient complètement les conditions de la réaction.

ESSAI DE DÉTERMINATION DE PETITES QUANTITÉS DE FLUOR PAR LE DOSAGE COLORIMÉTRIQUE DE LA SILICE.

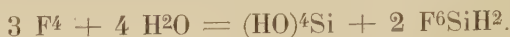
On sait que si l'on traite par l'acide sulfurique concentré un composé fluoré parfaitement sec, il dégage FH gazeux, et si cette attaque se fait dans du verre ou plus simplement en présence d'un peu de sable, FH donne du fluorure de silicium F^4Si suivant la formule :



les deux molécules d'eau étant absorbées par SO^4H^2 concentré.

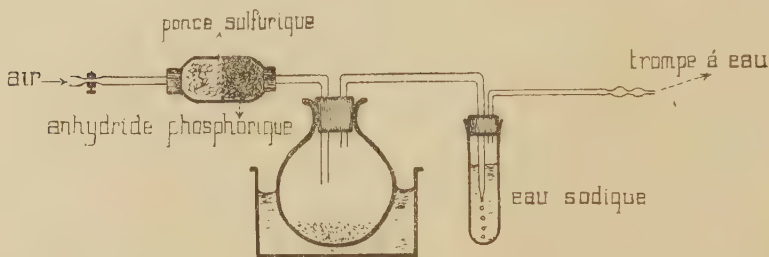
Or, le gaz F^4Si est décomposé par l'eau en donnant de

la silice gélatineuse et de l'acide fluosilicique, réaction que l'on peut représenter par cette égalité :



Il devait donc être possible, en dosant la silice formée, d'en déduire la quantité de fluor.

Nous avons, à cet effet, construit un petit appareil composé d'un petit ballon de verre bien sec contenant le produit fluoré parfaitement desséché; le ballon était fermé par un bouchon de caoutchouc traversé par deux tubulures : l'une, plongeant assez bas dans le ballon, apportait de l'air dessé-



ché par passage sur de la ponce sulfurique et de l'anhydride phosphorique et aspiré à l'aide d'une trompe à eau.

Cet air sec entraînait F^4Si résultant de l'action de SO^4H^2 concentré sur la poudre fluorée en présence de silice.

Le tout barbotait à petites bulles dans un tube contenant de l'eau légèrement sodique. C'est dans ce tube que la silice, libérée, était captée sous forme de silicate et dosée colorimétriquement par une solution de molybdate d'ammonium à 10 p. 100 à l'état de dérivé silico-molybdique.

Nous ne mentionnons d'ailleurs cette tentative que pour mémoire; nous n'avons pu, dans aucun cas, obtenir un résultat répondant à la quantité théorique de fluor mise en œuvre; il est, en effet, très difficile d'éliminer toute trace d'eau du ballon et des tubes, de telle sorte qu'une partie de F^4Si est décomposée avant l'arrivée dans le tube, et les dosages pèchent par défaut.

Il nous restait donc, après avoir essayé et constaté l'insuccès de ces diverses méthodes, à revenir au vieux procédé de la gravure directe sur verre dont nous avons déjà dit qu'il était infidèle; mais, en nous efforçant d'en perfectionner la technique, pour faire du procédé de recherche que nous connaissons tous un procédé de dosage suffisamment sensible et constant pour que l'expert toxicologue puisse ajouter foi à ses données, et pour que nous-mêmes puissions l'utiliser à déterminer de quelle façon le fluor se fixe et se localise dans l'organisme du chien après une intoxication fluorée.

Toute recherche toxicologique du fluor débute par une destruction des organes ou tissus dans lesquels doit s'effectuer ultérieurement cette recherche.

Or, aucune méthode spéciale de destruction ne figure dans les traités de toxicologie au chapitre restreint du fluor.

Il fallait donc mettre au point un procédé rapide et simple qui ne donne pas lieu à des pertes de fluor.

La destruction, en milieu alcalin, est, à ce point de vue, celle qui donne le plus de sécurité; mais nous avons vu, à propos de la méthode de Gautier et Claussmann, les inconvénients de la calcination alcaline et comment elle aboutit fréquemment à la formation d'une combinaison du platine avec le phosphore, combinaison fusible à basse température.

Nous ne pouvions donc pas généraliser un procédé aussi coûteux.

Il nous restait donc à essayer d'autres procédés en nous arrêtant aux simples, après avoir vérifié qu'il permet de retrouver à peu près intégralement le fluor mis en expérience.

Craignant que la destruction à l'air libre des viscères en milieu fortement azotique et à chaud donne lieu à des pertes importantes de fluor sous forme d'acides fluorhydrique ou fluosilicique, nous avons d'abord utilisé la méthode que G. Vitte avait mise au point pour la recherche de traces de mercure dans les organes [5].

100 grammes de substance finement divisée avec un hachoir mécanique étaient mis en contact à froid vingt-quatre heures

avec 80 cm³ d'acide azotique dans un ballon de 2 litres à long col en agitant de temps en temps; on ajoute alors 4 cm³ d'acide sulfurique pur, on installe au-dessus du ballon un réfrigérant ascendant et on chauffe; dès l'attaque commençante, on chauffe très légèrement en laissant une heure à deux heures, jusqu'à ce que la substance soit dissoute; on verse ensuite le tout dans une capsule, on refroidit et sépare le gâteau des graisses.

Le liquide de destruction est alors remis dans le ballon; on ajoute HONa jusqu'à réaction alcaline; on verse 50 cm³ de ClH, 4 grammes environ de ClO³K; on remet le réfrigérant et l'on porte à légère ébullition que l'on maintient une heure en ajoutant de temps en temps, par le haut du réfrigérant, quelques pincées de ClO³K.

Au bout de ce temps, le liquide a une teinte jaune plus ou moins pâle; la destruction est suffisamment poussée, et toute perte de fluor est évitée; on neutralise le liquide, on filtre et on fait un volume avec de l'eau distillée.

Nous avons, d'autre part, essayé, comparativement à cette méthode, la simple dissolution des organes dans l'acide azotique.

Voici comment nous avons procédé :

100 grammes de substance hachée comme précédemment sont mis dans une capsule de porcelaine avec 80 cm³ d'acide azotique; on laisse cinq à six heures en contact à froid; puis on chauffe légèrement en agissant jusqu'à dissolution complète des matières; on fait refroidir pour séparer les graisses, on amène à un volume de 200 cm³ avec de l'eau distillée, de telle sorte qu'un volume du liquide corresponde à la moitié de son poids de substance. On neutralise à l'ammoniaque par le procédé à la touche en tâtant la réaction du liquide dans une série de tubes à essais contenant quelques centimètres cubes d'eau avec de la phtaléine jusqu'à rougissement du liquide dans un tube; il est préférable de neutraliser avec l'ammoniaque plutôt qu'avec l'hydroxyde de sodium, à cause de la volatilité des sels d'ammonium à la calcination; le résidu est ainsi beaucoup moins volumineux.

C'est sur une partie aliquote de ces liquides de destruction que l'on effectue la précipitation et l'entraînement du fluor.

Précipitation du fluor.

Un volume du liquide est mis dans une capsule de porcelaine avec de l'eau distillée; on ajoute 50 cm³ d'une solution de Cl²Ba à 10 p. 100 et 5 cm³ d'une solution de sulfate de sodium 10 aq. à 10 p. 100 également; on agite et laisse en contact quelques heures à froid; puis on porte à l'ébullition que l'on maintient quelques minutes, et l'on filtre sur entonnoir à longue douille pour hâter l'opération.

On met alors filtre et précipité dans une capsule de platine et on calcine au bord du moufle jusqu'à cendres presque blanches.

Les résultats d'une assez longue série d'essais comparatifs de ces deux méthodes sont les suivants :

- Les pertes de fluor sont très minimes;
- La conduite des opérations dans les deux cas est la même.

Il n'est donc pas utile de compliquer les recherches par une destruction en deux temps sous réfrigérant ascendant.

DOSAGE DU FLUOR PAR LE PROCÉDÉ DE LA GRAVURE SUR VERRE.

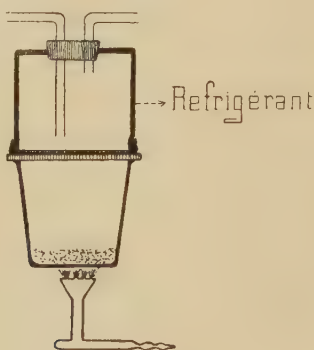
On sait que la recherche habituelle du fluor est basée sur la décomposition des composés fluorés par l'acide sulfurique, avec mise en liberté d'acide fluorhydrique.

Cet acide fluorhydrique attaque le verre en formant avec la silice du fluorure de silicium F⁴Si suivant la réaction que nous avons déjà indiquée :



La technique habituelle de la recherche consiste à mettre dans un creuset le produit fluoré; on l'humecte d'acide sulfu-

rique concentré et on recouvre immédiatement le creuset d'une plaque de verre dont la face inférieure a été enduite d'une couche de cire de Carnoba ou, mieux encore, d'un vernis spécial (bitume de Judée) dissous dans l'essence de térébenthine. A l'aide d'un poinçon, on dénude une partie de la plaque en traçant, par exemple, des lettres ou un numéro; il faut naturellement repasser le poinçon plusieurs fois dans le sillon tracé pour mettre bien à nu le verre, sans toutefois le rayer; le vernis indiqué convient mieux que la cire ou la



Recherche du Fluor

paraffine, parce qu'il ne se brise pas, surtout si l'on trace l'inscription avant que la couche ne soit trop sèche.

La plaque de verre doit adhérer parfaitement sur tout le pourtour du creuset, afin d'éviter qu'il y ait des pertes.

Le dégagement de FH peut se faire à froid en prolongeant longtemps le contact, mais il peut ne pas être complet, surtout si la dose de fluor est faible; il faut chauffer le creuset, et même, pour obtenir le dégagement intégral de petites quantités de fluor, il ne faut pas craindre d'atteindre le voisinage de 200 degrés.

Aussi est-il nécessaire, pour éviter la fusion du vernis protecteur, de refroidir la plaque de verre au moins sur toute la face externe, qui recouvre l'orifice du creuset.

On peut se servir pour les essais individuels d'un simple

petit pot à pommade fermé par une membrane de caoutchouc; le fond est pourvu d'un bouchon percé de deux trous, par lesquels passent deux tubulures, l'une pour l'arrivée de l'eau et l'autre pour la sortie (figure).

Après un contact de deux heures, à chaud, le dégagement est complet; on enlève la plaque de verre; on la passe à l'essence à plusieurs reprises, puis à l'alcool mélangé d'un peu de carbonate de calcium, et l'on essuie bien. Les inscriptions apparaissent d'autant plus nettes que les doses de fluor sont plus élevées.

Il semble donc, puisque la netteté des inscriptions est en rapport avec le taux de fluor, qu'il soit facile de transposer ce procédé de recherche en un procédé de dosage.

En réalité, la chose est beaucoup plus difficile que l'on ne croit.

D'abord, parce que les verres sont très différemment attaquables par l'acide fluorhydrique.

Ensuite, parce qu'il faut réaliser un chauffage permettant d'obtenir pendant le même temps la même température.

Toutefois, puisque aucune des méthodes de dosage que nous avons essayées ne nous avait donné satisfaction, nous avons étudié toutes les conditions nécessaires pour sensibiliser et régulariser ce procédé de recherche et en faire un procédé pratique de dosage.

1° *Choix du verre.*

Nous nous sommes procuré des verres différents, sur lesquels nous avons fait agir de 0 mg. 01 à 0 mg. 1 de fluor.

Le verre le plus attaquant, de beaucoup, est le verre pour glace, épais de 1/2 centimètre, et qui sert à faire les miroirs et les vitraux.

Nous nous sommes donc arrêtée à l'emploi de ce verre, dont nous avons fait une ample provision.

En effet, nous avons pu y déceler facilement le centième de milligramme en insufflant un peu de buée sur la plaque préalablement essuyée.

2° *Choix du mode d'inscription.*

On conçoit l'importance d'une propreté parfaite de la surface du verre soumis à la morsure de FH.

Aussi est-il recommandé de nettoyer les plaques en les frottant avec du sable chlorhydrique, puis de les rincer à l'eau et de les passer à l'alcool et, enfin, à l'éther.

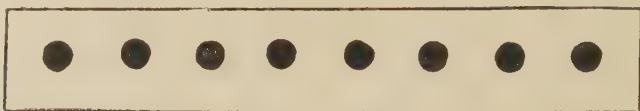


fig. I



fig. II



fig. III



fig. IV

Aussi est-ce pour respecter justement cette propreté que nous nous sommes d'abord attachée à remplacer l'inscription par une surface quelconque que le vernis n'ait jamais touchée.

Nous avons essayé :

1° De ménager des disques de deux tiers de centimètres de diamètre environ (fig. 1).

2° De couper ces disques par deux traits perpendiculaires se croisant au milieu du disque et tracés à la plume à l'aide du vernis, ce qui ménageait ainsi quatre petites surfaces (fig. 2). Nous avons assez vite renoncé à l'idée d'une surface.

Non seulement, en effet, les différents verres ne répondent pas de la même façon à l'attaque fluorhydrique, mais le même verre n'est pas homogène, et les différents points même d'une petite surface sont attaqués très inégalement, de telle sorte qu'il devient beaucoup plus difficile d'apprécier l'importance de l'attaque dans le cas d'une surface que dans celui d'une inscription.

Il restait donc à chercher quel est le mode d'inscription qui donne avec des doses croissantes de fluor les différences les plus nettes et les plus régulières permettant d'obtenir une gamme-étalon facile à utiliser, même pour les faibles quantités.

Nous avons pour cela fait découper dans le verre à glace des plaques de 5 centimètres de largeur sur 45 centimètres de longueur.

Après les avoir nettoyées comme nous l'avons dit et enduites d'une couche uniforme de vernis, nous avons fait au milieu de la plaque, sur une largeur de deux tiers de centimètre, une série de traits parallèles et rapprochés en nous efforçant de mettre le verre bien à nu sans le rayer (fig. 3).

Nous avons installé ces plaques successivement sur la série des étalons fluorés, comme nous le verrons plus loin.

Aucune de ces gammes n'a été parfaitement nette.

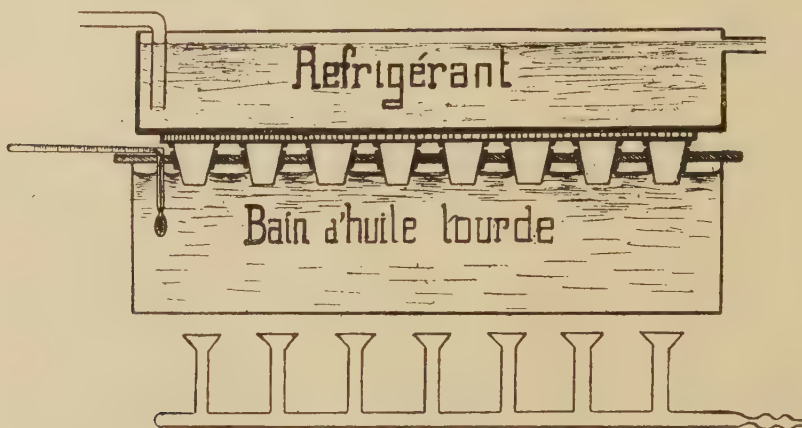
Enfin, après plusieurs tentatives, nous avons constaté qu'un mot, par exemple fluor, à la condition qu'il soit écrit de la même main avec le même poinçon, pour les étalons d'une part, et pour les plaques servant aux recherches et aux dosages d'autre part, donnait les meilleurs résultats (fig. 4).

Nous avons aussi préparé une série de plaques constituant des gammes étalons,

3° Choix du mode de chauffage.

Nous avons déjà dit que pour obtenir le dégagement intégral de petites quantités de fluor, il est nécessaire de chauffer au voisinage de 200 degrés pendant deux heures, tout en refroidissant la plaque de verre.

Il est évident que cette même température régulière, ainsi que ce même temps de chauffe, doivent être réalisés tant pour la préparation des étalons que pour les dosages ultérieurs dans les viscères.



Pour régulariser cette opération, nous avons :

1° Employé un bain d'huile lourde permettant de maintenir la température de 180 à 200 degrés.

2° Nous avons installé un appareil permettant de conduire simultanément 10 opérations.

Cet appareil comporte :

a) Une cuve rectangulaire en cuivre de 45 centimètres de longueur, sur 15 centimètres de largeur et 15 centimètres de hauteur, dans laquelle on met l'huile lourde.

b) Un couvercle, également en cuivre, percé de 10 trous circulaires dans lesquels peuvent pénétrer 10 creusets de porcelaine de 45 à 17 cm³ de capacité, jusqu'à 1 centimètre de

leur orifice; un trou plus petit donne passage au thermomètre.

De larges bagues de caoutchouc découpées dans des chambres à air de bicyclette servent à garnir la partie supérieure des creusets, dont elles dépassent le bord de 1 millimètre environ, ce qui permet d'assurer une fermeture parfaite.

D'autres bagues permettent d'habiller plus ou moins le creuset, de façon à ce qu'ils dépassent très régulièrement le couvercle du BM., toujours pour assurer une obturation parfaite des creusets par les plaques de verre.

c) La réfrigération des plaques est assurée par une deuxième cuve rectangulaire en cuivre dont le fond est constitué par une épaisse feuille de caoutchouc; un tube de verre amène l'eau du robinet, un trop-plein en permet l'écoulement régulier.

Le bain est chauffé d'une façon homogène à l'aide d'une rampe à gaz qui tient toute la longueur de la cuve. C'est à l'aide de cette technique simple alliée à cette instrumentation peu compliquée, que nous avons effectué les expériences suivantes :

RECHERCHES EFFECTUÉES EN VUE DE LA GRAVURE SUR VERRE.

I. — Avec le fluorure de sodium.

A. *Fluorure en nature.* — Nous avons préparé une poudre par mélange très intime de fluorure de sodium et de sulfate de baryum, de telle sorte que 1 gramme corresponde à 1 décigramme de fluor.

Puis, par des mélanges de celle-ci avec du sulfate de baryum, nous avons préparé des étalons dont 1 gramme correspond à : 0 mg. 04, 0 mg. 05, 0 mg. 10, 0 mg. 50, 1 mg., 1 mg. 5, 2 mg., 3 mg. de fluor.

B. *Fluor après précipitation d'une solution.* — A l'aide d'une solution de FNa, nous avons préparé des étalons contenant dans 100 cm³ les mêmes doses de F que précédemment

Ces 100 cm³ ont été additionnés de 5 cm³ de solution de SO⁴Na², puis de 50 cm³ de Cl²Ba. Après filtration et calcination, on a fait les essais de gravure.

C. *Fluor après précipitation d'un liquide de destruction.* — 100 grammes de viande de cheval ont été additionnés de fluor en nature (mélanges avec la poudre A), de façon à réaliser les mêmes étalons que précédemment.

Ils ont été traités comme nous l'avons indiqué : destruction nitrique, précipité barytique, calcination, on a fait les essais de gravure.

D. — 100 grammes de viande de cheval ont été additionnés de fluorure en solution, toujours dans les mêmes proportions. Mêmes traitements successifs. Essais de gravure.

II. — Avec le fluosilicate de sodium.

Même série d'expériences : A', B', C', D'.

CONCLUSIONS.

1° Le procédé de recherche du fluor par gravure, effectué dans les conditions que nous avons indiquées, est très sensible; il permet de retrouver facilement 0 mg. 01 de fluor, soit en poudre, soit en solution;

2° La méthode d'entraînement barytique effectuée en milieu neutre ou légèrement alcalin permet de conserver presque la même sensibilité;

3° Après destruction de la matière organique, dans le cas d'une recherche toxicologique et entraînement comme nous l'avons fait, la sensibilité n'est guère modifiée;

4° Malgré tous nos efforts pour régulariser les conditions opératoires, nous n'avons pas obtenu d'échelles-étalons régulièrement croissantes, et tous nos essais de dosages ne nous ont donné que des résultats très approximatifs.

CHAPITRE III

EXPERIENCES

EXPÉRIENCES « IN VIVO ».

Comme nous l'avons indiqué au début de ce travail, nos essais d'intoxication fluorée sur le chien ont eu peu de succès.

Essais d'intoxication par le fluorure de sodium.

Sur 10 tentatives, aucune n'a réussi. Même la sonde gastrique apportant directement le fluorure en solution dans l'estomac n'a provoqué que des vomissements, de la diarrhée et quelques troubles moteurs très vite guéris.

Intoxication par le fluosilicate de sodium.

Sur 8 chiens mis en expérience, 3 seulement ont succombé à l'intoxication fluorée.

CHIEN N° 1.

Poids, 9 kilos.

Nous donnons à l'animal une soupe contenant 6 grammes de fluosilicate de sodium, qu'il mange avidement.

Quelques heures environ après surviennent des vomissements peu abondants, et diarrhée sanguinolente.

Puis apparaissent des troubles moteurs : paralysie des membres postérieurs et mort six heures après l'absorption.

CHIEN N° 2.

Poids, 10 kilos.

A. — Une tentative d'intoxication identique à la précédente a

complètement échoué; nous avons observé des malaises, des vomissements et un peu de diarrhée; mais, dans l'après-midi, c'est-à-dire six heures après, l'animal avait repris sa vie normale.

B. — Quelques jours après, nous avons recommencé notre expérience, mais en introduisant 8 grammes de fluosilicate en solution directement dans l'estomac par tubage gastrique, et, tout de suite après, l'animal a absorbé en partie sa pâtée journalière.

Ici encore, l'animal s'est défendu contre l'intoxication par des vomissements, toutefois insuffisants, car la mort est survenue environ huit heures après l'absorption du toxique.

CHIEN N° 3.

Poids, 12 kilos.

A. — Nous avons encore fait absorber 8 grammes de fluosilicate dans une soupe; mais ici encore, insuccès complet.

B. — Huit jours après, nous recommençons, mais en introduisant le fluosilicate en solution par tubage gastrique; ensuite, repas coutumier.

Nous observons toutes les manifestations précédentes : vomissements, diarrhée, convulsions, paralysie très marquée de membres postérieurs, l'animal ne pouvant se traîner.

Le lendemain, tout avait disparu, et le chien sautait dès qu'on lui montrait un morceau de pain.

C. — Dix jours après, nous recommençons une intoxication identique par tubage gastrique, mais, afin d'éviter les vomissements, nous faisons à l'animal une injection de 0 mg. 5 d'atropine.

Sitôt après l'absorption du toxique, nous lui présentons quelques morceaux de pain et de viande, qu'il mange avec avidité. Malgré l'atropine, l'animal vomit, toutefois moins rapidement, et le toxique a le temps d'agir, la mort survient environ sept heures après.

Les animaux étant autopsiés, nous avons prélevé les différents organes : cerveau, poumon, foie, rate, cœur, muscle, rein.

Un poids P d'organes est soumis à la méthode de destruction nitrique, puis nous faisons un volume tel que 2 cm³ de liquide correspondent à 1 gramme d'organe.

Sur des parties aliquotes de ces différents liquides, nous avons procédé à la précipitation du fluor et, après incinération du précipité, nous avons pratiqué la gravure sur verre.

Nous espérons qu'en opérant sur 5, 25, 50, 100 grammes de viscères, nous aurions des gravures plus ou moins marquées, voire même absentes, et grâce à la gamme ainsi obtenue nous faire une opinion sur la localisation du fluor.

Pour le chien n° 3, nous avons en outre pratiqué la recherche du toxique dans l'urine et dans le sang (dans le cas du sang, nous avons opéré par la méthode générale et aussi suivant le procédé qu'avait employé M. Labat [6] : défécation du sang par l'acide trichloracétique et isolement du fluor dans le filtrat).

Les résultats de nos recherches sont mentionnés dans le tableau suivant :

Si on consulte ce tableau, on voit que les résultats, comme nous l'avons annoncé, sont très décevants; qu'on ne peut émettre aucune opinion au sujet de la localisation du fluor, et, en toute franchise nous disons que, même dans les cas positifs, la gravure est si faible que nous ne pourrions conclure en cas d'expertise à empoisonnement fluorhydrique.

Notre méthode était-elle en défaut ?

Pour répondre à cette question, nous avons eu la bonne fortune d'obtenir de M. Labat des liquides de destruction de l'expertise qu'il avait eus un an auparavant, ainsi que du gâteau absorbé. Dans ce cas, nous avons eu des résultats très nettement positifs.

Il faut donc admettre que le chien se prête mal à cette expérimentation. Nous nous proposons donc de reprendre nos recherches en utilisant d'autres animaux. Quoi qu'il en soit, trois de nos animaux sont morts et nous n'avons pu même faire la preuve qu'ils avaient absorbé du toxique fluoré.

Organes	Poids	Chien 1	Chien 2	Chien 3
Muscle	15	0		
	25	indice	indice	
	50	0	indice	
	100	indice		0
Poumon	5	0		
	25	0	indice	
	50	+ +	indice	
	100	indice		0
Cœur	5	0		
	25	0	indice	
	50	0	indice	
	100			0
Foie	5	0		
	25	indice	indice	
	50	indice		
	100	+++	indice	0
Cerveau	5	0		
	25	indice		
	50	0	+ +	
	80			+
Rein	5	0		
	25	indice		
	50	indice		
Urine	20			indice
Sang	10			indice

CONCLUSIONS

I. — Le meilleur procédé d'identification du fluor est sans contredit celui qui consiste à faire la gravure sur verre.

II. — Quelles que soient les précautions prises et les dispositions adoptées, on ne peut en faire un procédé de dosage.

III. — Nous n'avons pas pu provoquer d'intoxication aiguë suivie de mort chez le chien par ingestion de fluorure de sodium.

IV. — Nous ne pouvons pas conclure à la localisation du fluor au cours d'un empoisonnement par ingestion de fluorosilicate.

Vu : *Le Doyen,*

C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

CHELLE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 1^{er} juillet 1932.

Le Recteur de l'Académie

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

1. O. LUNING. — *Chemiker Zeitung*, 1922, p. 75.
2. O. SONMRELET. — Sur un cas d'intoxication mortelle provoquée par le fluosilicate de sodium. *Bull. des Sciences pharm.*, 1923, p. 211.
3. Armand GAUTHIER et Paul CLAUSSMANN. — Recherche et dosage des plus faibles quantités de fluor dans les eaux, les minerais et les tissus vivants. *Bull. de la Soc. de chim. de Paris*, 1912, p. 872.
4. OLIVIER (Et.). — Dosage des petites quantités de fluor dans les blendes et les autres minerais. Extrait des publications du Congrès des ingénieurs A. T. L. G., 1922, Liège.
5. VITTE. — Contribution à l'étude de l'hydrargyrum Cum Creta et la recherche toxicologique du mercure (Th. doctorat en pharmacie, Bordeaux, 1930).
6. LABAT. — Nouveaux empoisonnements par le fluosilicate de sodium (*Bull. Soc. Pharmacie de Bordeaux*, 1931, p. 239).

